

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-LEON



MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO
DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Caso clínico de paciente con síndrome de escleras azules, como modo de presentación de osteogénesis imperfecta, comunidad de Las Javillas, San Nicolás, departamento de Estelí, enero – marzo 2009.

AUTOR: Br. HOLLMANN MORALES VALLECILLO

TUTORA: Dra. ELIA DINA GALO GARCÍA

ASESOR: Dr. JUAN ALMENDAREZ

ÍNDICE

Dedicatoria.....	i
Agradecimiento.....	ii
Opinión del Tutor.....	iii
Resumen.....	iiii

PÁGINA

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	2
III.	Justificación	4
IV.	Planteamiento del problema	4
V.	Objetivos	5
VI.	Marco teórico	6
VII.	Diseño metodológico	19
VIII.	Resultados	21
IX.	Discusión	26
X.	Conclusiones	32
XI.	Recomendaciones	33
XII.	Limitaciones del estudio	34
XIII.	Bibliografía	35
XIV.	Anexos	39

i.- DEDICATORIA.

A Dios todopoderoso, que sin su amor y gracia mi vida no tendría sentido.

A mí querida madre Thelma que me ha amado tanto, y ha esperado este momento de mi carrera.

A mi padre (q.e.p.d) que le hubiera gustado leer mi trabajo monográfico.

A mi tía Fidelina Bergeron, por su apoyo incondicional durante mi carrera.

A mis hermanas, Jacqueline y Eveling por su cariño y cuidado que me han brindado.

A mi hermano Emilio y Lisseth por sus consejos.

A Sara Ann por haber estado a mi lado de forma incondicional en esta etapa de mi vida.

ii.- AGRADECIMIENTOS.

A mi tutora, Dra. Elia Dina Galo por su excelente apoyo científico y conserjería para que este trabajo se llevara a cabo.

Al Dr. Juan Almendarez con su asesoría metodológica en la realización de este trabajo.

A mi hermana Msc. Jacqueline Morales por sus consejos y correcciones metodológicas en este trabajo.

iii.- OPINON DEL TUTOR.

El síndrome de escleras azules es un hallazgo poco frecuente en la práctica clínica en nuestro país. Debido a sus diferentes presentaciones se convierte en un reto diagnóstico tanto como para el médico general y para el especialista, gracias a la investigación científica y los avances en genética médica se conoce su etiopatogenia y cada día se estudian nuevas opciones terapéuticas. Por ello considero que este trabajo marca una pauta para las investigaciones sobre temas de enfoque genético. Ésta investigación monográfica aporta datos actuales importantes sobre síndrome de escleras azules como modo de presentación de osteogénesis imperfecta en nuestro medio y su forma de presentación.

Dra. Elia Dina Galo.

iii.- RESUMEN

Objetivo General: Identificar las características clínicas y de laboratorio de pacientes con síndrome de escleras azules como modo de presentación de osteogénesis imperfecta en la comunidad de Las Javillas del municipio de San Nicolás del departamento de Estelí en el período enero – marzo de 2009. **Objetivos específicos:** 1.- Elaborar genograma para determinar el patrón de herencia familiar de la paciente en estudio. 2.-Describir las características clínicas de la paciente con síndrome de escleras azules en el presente estudio. 3.-Relacionar hallazgos de exámenes de laboratorio con las características clínicas encontradas en la paciente. **El propósito** de este estudio es identificar las características clínicas y de laboratorio de la paciente reportada con síndrome de escleras azules como modo de presentación de osteogénesis imperfecta. **Metodología: Tipo de estudio:** descriptivo. Estudio de caso. **Área de estudio:** comunidad las Javillas del Municipio de San Nicolás, departamento de Estelí, con una población de 215 personas y con un total de 52 casas. **Instrumento de recolección de datos:** La información generada por la observación, entrevista y exámenes complementarios será registrada en libreta de anotaciones. No se elaboró instrumento formal, porque no se hicieron estudios a poblaciones, es una investigación abierta a la observación y cualquier información podría ser importante. La entrevista y exámenes físicos se guiaron por los métodos y procedimientos clínicos. **Presentación de caso clínico:** Paciente mujer de 22 años de edad , natural y procedente de la comunidad de “Las Javillas Abajo”, que pasó consulta en el centro de salud de San Nicolás con la queja principal de disminución de la audición del oído izquierdo y dolor en ambos miembros inferiores.

Palabras claves: osteogénesis imperfecta, escleras azules.

I.- INTRODUCCIÓN

Las escleras azules son un hallazgo poco frecuente en la práctica clínica habitual. Su presencia puede asociarse o no, a fragilidad ósea con fracturas, anomalías de la dentición y sordera, formando parte de un síndrome de osteogénesis imperfecta. El fundamento histológico de esta coloración es un adelgazamiento de la esclera que permite la transparencia del pigmento uveal dando así un color azul a las escleróticas¹.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno. El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos¹.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. Las múltiples mutaciones descritas explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas mínimas a cuadros graves y letales. Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a otros niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis¹.

II. - ANTECEDENTES

Osteogénesis Imperfecta fue un término difundido por Vrolik (1849) para designar este síndrome congénito de carácter genético, y de presentación variable, caracterizado por fragilidad ósea, osteoporosis y fracturas. Ekman en 1788 lo denominó osteomalacia congénita, Lobstein en 1853 osteopsatirosis, Eddowes en 1900 síndrome de las escleróticas azules, Porak-Durante distrofia periostal o síndrome de Van Der Hoeve, conocido como sordera en 1917.

Originalmente la enfermedad estaba dividida en dos tipos: Osteogénesis Imperfecta Congénita y Osteogénesis Imperfecta Tardía. Esta clasificación fue superada por investigaciones realizadas por el Doctor Silience quién la dividió en cuatro tipos: OI tipo I al IV.²

En 1998, en el hospital Arzobispo Loayza en Lima Perú, se realizaron estudios comparativos en cuanto al manejo con bifosfonatos orales e intravenosos y se encontró ventajas a corto plazo en la terapia intravenosa de pamidronato con respecto a la mejoría del dolor osteomuscular en los pacientes con osteogenesis imperfecta.³

En el año 2000 se realizaron estudios de microscopía ósea en grupos controles los investigadores notaron que personas de este grupo de estudio tenían características clínicas similares a los de OI tipo IV sin embargo presentaron otras características anatomopatológicas y que además no tenían mutaciones en colágeno tipo I, así que se propusieron dos tipos mas OI tipo V y OI tipo VI.

La Sociedad norteamericana de osteogénesis imperfecta en el año 2006 financió un proyecto en el cual se descubrieron 2 formas más de OI la tipo VII y OI tipo VIII que se heredan de forma recesiva, sin mutación primaria del colágeno ,y con los nuevos avances tecnológicos se ha podido demostrar que no hay una predisposición de razas.⁴

En el departamento de ortopedia y traumatología en el hospital de Bogotá Colombia se realizó un estudio a principios del año 2008 para evaluar pacientes ya diagnosticados con osteogenesis imperfecta manejados con pamidronato según el esquema propuesto por Glorieux, y se encontró que los pacientes se beneficiaban con el uso intravenoso de este fármaco al reducir el dolor y la incidencia de fracturas.⁵

En la actualidad se están realizando estudios en el hospital pediátrico de Montreal Canadá en asociación con la universidad de McGill del mismo país sobre los efectos a largo plazo de los esquemas de la terapia con pamidronato y sobre el manejo de los pacientes con terapias a corto plazo con los nuevos y mas potentes bifosfonatos, que ya en algunos centros médicos en Canadá ya están siendo usados como protocolos en pacientes con osteogenesis imperfecta severa.⁶

En nuestro país no se han realizado estudios monográficos sobre osteogénesis imperfecta.

III. - JUSTIFICACION

Con el presente estudio de caso clínico se pretende identificar osteogénesis imperfecta en la paciente reportada con síndrome de escleras azules, por no existir otro estudio en nuestro país y sentar pautas para iniciar investigaciones al respecto.

IV.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de la paciente con síndrome de escleras azules como modo de presentación de osteogénesis imperfecta en la comunidad de Las Javillas del municipio de San Nicolás del departamento de Estelí en el período enero – marzo 2009?

De esta interrogante se derivan las siguientes preguntas específicas:

¿Cuál es el patrón de herencia familiar de los pacientes con síndrome de escleras azules?

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con síndrome de escleras azules?

V.- OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Identificar las características clínicas y de laboratorio de la paciente con síndrome de escleras azules como modo de presentación de osteogénesis imperfecta en la comunidad de Las Javillas del municipio de San Nicolás del departamento de Estelí en el período enero – marzo de 2009.

5.2 Objetivos Específicos

1. Elaborar genograma para determinar el patrón de herencia familiar de la paciente en estudio
2. Describir las características clínicas de la paciente con síndrome de escleras azules en el presente estudio.
3. Relacionar hallazgos de exámenes de laboratorio con las características clínicas encontradas en la paciente.

VI.- MARCO TEORICO

La osteogénesis imperfecta se define como un desorden genético en la cual hay un defecto en el desarrollo del tejido conectivo, el cual puede ser heredado de la siguiente manera:

- Por un patrón autosómico dominante de un padre afectado. Esto significa que un padre afectado que porta un gen único para este trastorno tiene un 50 % de posibilidades de tener hijos que lo padezcan y cualquier niño que lo herede resultará afectado.(ver figura # 1)
- Por una mutación espontánea que se presenta en el óvulo o espermatozoide individual que formó al niño. En este caso, ninguno de los padres porta el gen para el trastorno o está afectado por el mismo. Los padres, en este caso, no tienen más riesgo que la población general para tener otro hijo con dicho problema.
- A través de un patrón de herencia denominado mosaicismo. Este fenómeno se presenta cuando un padre no está afectado, pero es portador de un porcentaje de espermatozoides u óvulos que portan el trastorno genético. Por lo tanto, aunque los padres no estén afectados, algunos de sus hijos pueden tener el trastorno y otros no. Se estima que más o menos del 2 al 7% de las familias no afectadas que han tenido un hijo con osteogénesis imperfecta tendrán otro hijo con esta enfermedad debido al fenómeno de mosaicismo. (ver figura # 2)

EPIDEMIOLOGÍA:

Abarca todos los grupos raciales y étnicos. Este trastorno óseo generalmente se presenta en el nacimiento como una enfermedad hereditaria. La Osteogénesis Imperfecta se clasifica en cuatro grandes tipos (y otros subtipos V, VI, VII, VIII), todas ellas están ocasionadas por defectos en la cantidad o estructura del colágeno Tipo I, el cual es una parte importante de la matriz del hueso.

Esta condición afecta un estimado de 7 por cada 100,000 personas a nivel mundial. Los tipos I y IV son los más comunes afectando 5 de cada 100,000 personas.⁷

ETIOLOGÍA:

Aunque existe una gran heterogeneidad genética, clínica y de pronóstico entre los diferentes tipos se admite que todas las formas tienen una similitud histológica y fisiopatológica debido a una delección de los genes Co1, 1 A1 y 1 A 2, situados en el brazo largo del cromosoma 7, región 2, sub región 2, sub banda 1 (7q22.1) y en el brazo largo del cromosoma 17, región 2, sub región 1, sub banda 3 (17q21.3).

Todos los tipos de Osteogénesis Imperfecta se deben a defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno de tipo I (principal componente de la matriz extracelular del hueso y la piel).

Debido al alto predominio del colágeno en el hueso se produce una desmineralización ósea anormal, pero también a otros niveles: escleróticas, piel, dientes, oídos, etc.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dentro de las manifestaciones clínicas más usualmente encontradas se ha descrito una triada, compuestas por:

- Fragilidad ósea: caracterizada por múltiples fracturas, deformidades óseas y talla baja.
- Escleróticas azules: se debe al adelgazamiento de las fibras de colágeno que componen la esclerótica lo que permite la transparencia de los vasos coroideos, dando así el aspecto de escleras azuladas.
- Sordera prematura: La pérdida significativa del sentido del oído se da aproximadamente en el 50% de las personas con Osteogénesis Imperfecta. En el caso de Osteogénesis Imperfecta tipo I, la forma más frecuente de aparición de pérdida del oído, comienza alrededor de los 20 – 30 años.

Hay tres tipos principales de alteración auditiva:

- Conducción: resultado de un problema físico en el oído medio o externo; puede ser consecuencia de una infección del oído, obstrucción o por fractura de la cadena de huesecillos que se encuentran en el oído, por dentro del yunque.
- Neurosensorial: cuando el oído interno no transmite la señal de sonido de forma adecuada al cerebro.
- Mezcla: cuando están implicados el oído medio e interno.

La pérdida de la audición también se puede clasificar según el grado de severidad (leve, moderado, severo y profundo) o por la frecuencia afectada (bajo, alto o todas las frecuencias) ⁹.

Los síntomas que podemos encontrar son:

- Dificultad para entender ciertas palabras o partes de palabras.
- Preguntas frecuentes al interlocutor para que éste repita las palabras.
- Dificultad para entender por teléfono.
- Volumen excesivo de la televisión o la radio.

- Sensación de entorno ruidoso.

Si el mal progresa, la pérdida del sentido del oído puede interferir con la comunicación normal, el rendimiento en el trabajo y en las actividades sociales y personales. Si no se trata adecuadamente puede provocar aislamiento y depresión.

En los diversos tipos de Osteogénesis Imperfecta se puede encontrar una variedad de síntomas:

- Fractura ósea:
 1. Presencia de más de un hueso fracturado en un sólo episodio (múltiple).
 2. Presente en el nacimiento.
 3. Después de un trauma menor.
- Deformidad de las extremidades o extremidades cortas.
- Sordera (la pérdida de la audición conductiva se puede presentar en adolescentes y adultos).
- Cifosis.
- Cifoescoliosis.
- Baja estatura.
- Deformidades dentales.
- Puente nasal bajo.
- Pectus carinatum (tórax en quilla).
- Pectus excavatum (tórax excavado).
- Pes planus (pie plano).
- Laxitud de las articulaciones.
- Hiper movilidad.
- Tendencia a la formación de hematomas.
- Piernas en arco.
- Voz aguda.
- Estreñimiento.
- Sudoración excesiva.

- Músculos débiles.
- Rostro en forma triangular.
- Huesos Vormianos (pequeños osículos dentro de las líneas de sutura craneana, percibibles en las radiografías del cráneo).¹⁰

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Esta clasificación está basada en el carácter genético de la enfermedad y la alteración del colágeno.

▪ **Osteogénesis Imperfecta TIPO I (leve)**

Presenta la tríada clínica (Fragilidad ósea, Escleróticas azules, Sordera prematura) en el 30-60% de los casos. A su vez la tipo I se subdivide en A o B según falte o exista dentinogénesis imperfecta, dientes descoloridos y frágiles debidos a la defectuosa formación de la dentina, que conlleva la decoloración y la fragilidad de los dientes. Además puede presentar facilidad para sangrar con los roces, laxitud articular, estatura baja comparada con otros familiares. Las fracturas son secundarias a traumatismos y disminuyen con la pubertad. Los huesos más afectados son los huesos largos que se rompen con facilidad aunque, consolidan en el tiempo adecuado con grandes callos fracturarios (a veces confundidos con tumores debido a su tamaño) y que no protegen contra nuevas fracturas en ese punto por lo que, hay que extremar las precauciones ya que, un movimiento mal controlado puede provocar una nueva fractura. Además las múltiples fracturas dan lugar con el tiempo a un arqueamiento de los huesos de las extremidades.

▪ **Osteogénesis Imperfecta TIPO II (letal)**

Este tipo se hereda con carácter autosómico recesivo aunque también ocurre de forma esporádica. Es la forma más grave y también recibe el nombre de Osteogénesis Imperfecta congénita. Aparece en el momento del nacimiento, los niños afectados presentan numerosas fracturas incapacitantes producidas en el mismo útero o debidas a las maniobras del parto, mostrando al examen radiológico “huesos arrugados”.

Hay intensa micromelia e incurvación de los miembros, las piernas están en abducción y forman un ángulo recto con el cuerpo, que adopta una postura en “piernas de rana”. Normalmente conduce a la muerte en poco tiempo (nacen muertos o fallecen a las pocas horas). Los neonatos afectados son de baja estatura y presentan severas deformidades de las extremidades, éstas generalmente cortas aunque la longitud de las manos y pies es normal. Presentan escleróticas gris azulado oscuro, la piel muestra una estriación transversal o pliegues, el cráneo generalmente grande se palpa blando por la defectuosa o nula osificación, de consistencia elástica llamado por esto “cráneo en pelota de goma”, no obstante, el desarrollo mental es normal.

▪ **Osteogénesis Imperfecta TIPO III (deformante progresiva)**

Representa la forma progresiva y deformante de la enfermedad (no mortal), se caracteriza por numerosas fracturas óseas, retraso en el crecimiento y severas deformaciones del esqueleto. Esta forma se hereda con carácter autosómico recesivo. El peso y longitud al nacer suelen ser inferiores a lo normal. Las fracturas se encuentran presentes al nacer (los huesos son menos frágiles que en el Tipo II).

Debido a la desorganización de la matriz ósea, las radiografías de las metáfisis producen una imagen en “palomitas de maíz”. Si bien las escleróticas son azules al nacer se tornan blancas. Las alteraciones dentarias son comunes

▪ **Osteogénesis Imperfecta TIPO IV (moderadamente severa)**

Se hereda con carácter autosómico dominante, o por mosaicismo, similar al Tipo I pero, con escleróticas normales. Estos pacientes nacen con fracturas e incurvaciones de los huesos largos de los miembros inferiores. Esta enfermedad parece ser heterogénea y puede asociarse a alteraciones en los dientes (tipo IV A) o no (tipo IV B). El colágeno anormal no permite la maduración de la cortical ósea de modo que, la cortical está compuesta por hueso primitivo y pequeñas áreas de hueso laminar, con los años (adolescencia o más tarde) la cortical madura. Las radiografías revelan osteoporosis, ensanchamiento metafisario y compresiones vertebrales. Son tratados con medidas ortopédicas y rehabilitación, presentan una disminución del colágeno Tipo

I, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas blancas y no hay sordera. Suele presentar cifoescoliosis y laxitud ligamentosa.^{12.}

- **Descripción clínica de Osteogénesis imperfecta tipo V**

Este tipo de osteogénesis es Clínicamente similar a la tipo IV en apariencia y síntomas, sin embargo la fosfatasa alcalina está ligeramente elevada en este tipo, en muchos de los casos hay calcificación de la membrana entre la ulna y el radio conllevando a restricción de la rotación del brazo, los pacientes tienen escleras de color normal y dientes normales.

- **Los siguientes sub tipos de osteogénesis que a continuación se describen se pueden o no heredar de forma recesiva y no tienen afectación primaria del colágeno.**

Tipo VI: hasta la fecha sólo se han reportado 8 personas con este tipo de osteogénesis, sus características clínicas se asemejan a las de tipo IV, sin embargo aún se desconoce si este tipo de OI es de carácter dominante o recesivo, sólo se identificó el defecto genético.

Tipo VII: pacientes de este tipo presentan estatura baja, coxa vara, húmero corto y está demostrado que su herencia es recesiva y se debe a la mutación del gen de proteína asociado a cartílago.

Tipo VIII: es de tipo letal como la OI tipo II y tipo III, los pacientes tienen escleras blancas, deficiencia de crecimiento severa, causada por la deficiencia de P3H1 (prolyl 3 hidroxilasa 1) por una mutación del gen LEPRE 1^{13.}

Diagnóstico

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se sigue utilizando la clasificación según Sillence, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y tipo de herencia. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI:

1. Clínica. Historia de fracturas, deformidades óseas, cifoesciosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares.

2. Hallazgos radiológicos. Lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la gravedad clínica, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.

3. Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal. El problema es que en un 10 % de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal.

4. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo: Los marcadores óseos detectan productos de formación y/o destrucción óseas. Indican el estado de la renovación ósea, utilizándose a veces complementariamente a los estudios de densidad ósea para evaluar mejor si existe realmente o no una enfermedad ósea.¹⁵

Otras pruebas de resorción ósea que se realizan en sangre o en orina nos pueden ayudar a monitorizar si el paciente está respondiendo adecuadamente al tratamiento anti-resorción. Entre estas pruebas se incluyen las siguientes:

- C-telopéptido (telopéptido C-terminal del colágeno tipo I -CTX-): es un fragmento de la matriz proteica.
- N-telopéptido (telopéptido N-terminal del colágeno tipo I -NTx-): es otro fragmento de la matriz proteica.
- Deoxipiridinolina (DPD): es un producto de la degradación del colágeno, que presenta una estructura en anillo.

- Polímeros de unión de piridinio: conjunto de productos de degradación de la DPD.

Pruebas de formación ósea que se realizan en sangre se incluye las siguientes:

- Fosfatasa alcalina específica de hueso: es una de las isoenzimas (o tipos de fosfatasa) de la fosfatasa alcalina asociado a osteoblastos y que se cree que juega un papel en la mineralización del hueso.
- Osteocalcina (proteína *gla* del hueso): es una proteína producida por los osteoblastos. Forma parte de la porción no-colágeno de la nueva estructura ósea y pasa en parte al torrente sanguíneo.

En la mayoría de los casos de osteogénesis imperfecta existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves de osteogénesis predomina afectación en la resorción.¹⁶

5. Densitometría ósea. Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor. En las forma graves la densidad mineral ósea (BDM) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener BMD normal.

6. Biopsia ósea. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica, dando así información valiosa que nos puede ayudar a clasificar la enfermedad en los distintos grupos.¹⁷

Diagnóstico diferencial

Enfermedades sistémicas con escleras azules.

1. Osteogénesis imperfecta
2. Síndrome de Ehlers–Danlos
3. Síndrome de Marfan

4. Síndrome de Crouzon
5. Fenilcetonuria
6. Síndrome de Paget
7. Trisomía 18
8. Homocisteinuria
9. Síndrome de Turner
10. Síndrome de Robert.¹⁸

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos

Hormona de crecimiento

La GH actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGF) estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas.

Diversos autores (Marini et al; Antoniazzi, et al) han demostrado una acción positiva de la GH sobre el volumen óseo, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de OI.

En el Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz, Madrid, se analizó un grupo de 8 pacientes con OI graves, a los que se les trató con GH a 0,5 U/kg/semanal durante un tiempo medio de 5 años. En ellos se observó una gran mejoría clínica, con disminución de los dolores óseos, disminución de fracturas, estabilización de deformidades y mejora de la calidad de vida. Sin embargo, no hubo mejoría de la talla ni de la velocidad de crecimiento, ni mejora de la densidad mineral ósea que permanecía muy por debajo de los valores de referencia normales. Sí se observó mejoría significativa, en cuatro casos estudiados, del grosor de la cortical y del diámetro diafisario

En vistas a los distintos estudios, parece que la GH estaría indicada en OI con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, que sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más graves (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de colágeno anómalo.¹⁹

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos, compuestos ubicuos que se degradan rápidamente in vivo por las pirofosfatasas. Los pirofosfatos consisten en dos ácidos fosfónicos unidos a una molécula de oxígeno (estructura P-O-P, fósforo-oxígeno-fósforo), mientras que los bifosfonatos tienen a los ácidos fosfónicos unidos por una molécula de carbono (estructura P-C-P), con dos radicales unidos al carbono, que lo hacen prácticamente inaccesible a la hidrólisis enzimática o química. Los dos ácidos fosfónicos ocasionan que los bifosfonatos se absorban ávidamente en la superficie de los cristales de hidroxapatita en el hueso, principalmente en sitios de remodelación activa.

Mecanismo de acción

Los bifosfonatos se unen en la superficie ósea a sitios con remodelación activa y alteran la actividad osteoclástica. Se han propuesto dos mecanismos moleculares distintos responsables de los efectos de estos fármacos en la función osteoclástica.

Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno (etidronato, clodronato y tiludronato) alteran la función celular al metabolizarse a análogos ATP-bifosfonatos citotóxicos. Los miembros nitrogenados de la familia son más potentes (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zolendrónico) e inhiben a la farnesilpirofosfatasa y otros pasos finales de la vía intracelular del mevalonato. La modificación postranslacional por prenilación impide la función normal de proteínas intracelulares reguladoras como Ras y Rho, lo que inhibe el reclutamiento o diferenciación de los precursores de osteoclastos, impide la función de varias enzimas intracelulares e induce la apoptosis de osteoclastos.

El resultado es un decremento en el número de unidades remodeladoras activas y disminución en el índice de reabsorción de cada unidad remodeladora. Indirecta y más lentamente, la función osteoblástica y la formación ósea disminuyen. Se observa una reducción en el recambio óseo que es de beneficio clínico. La diferencia estructural en las dos cadenas laterales determina la potencia, duración de acción, efectos secundarios y otros parámetros clínicos u óseos de los distintos bifosfonatos.²⁰

Autores como Glorieux han demostrado la utilidad del pamidronato, bifosfonato mas usado, en niños con OI graves. Han observado efectos espectaculares en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años y cuando este tratamiento se usa de carácter cíclico en dosis de Iniciando a dosis de 0.5 mgr. de Pamidronato /Kg. de peso, se aplica una infusión I.V lenta que dure de 3 a 4 horas cada día, durante (3) días. Se hace una vigilancia médica estricta durante la aplicación. Los ciclos deben repetirse, en promedio, cada 3 meses, al menos por 1 a 2 años.

Los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI, aunque quedan dudas por resolver como: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima y régimen terapéutico más adecuado, utilidad de otros bifosfonatos vía oral (como el alendronato).

Tratamiento combinado de GH y pamidronato

Este tratamiento favorece la ganancia de contenido mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería fundamentalmente la formación ósea y el pamidronato inhibiría la resorción ósea. Esta combinación terapéutica puede ser esperanzadora para algunos casos de osteogénesis imperfecta.²¹

COMPLICACIONES

- Neumonía recurrente.
- Falla cardíaca (cor pulmonale).
- Lesión cerebral.
- Deformidad permanente.
- Problemas de respiración.
- Pérdida de la audición.

PRONÓSTICO

Se puede presentar deformidad permanente de las extremidades y puede ocurrir daño cerebral debido a las fracturas de cráneo. Dicho trastorno puede ser fatal y se clasifica según el tipo:

- Tipo I. Compatible con una expectativa normal.
- Tipo II. La mayoría de las personas afectadas, aunque no todas, mueren en etapas tempranas de la niñez.
- Tipo III. Deformidad progresiva con reducción de la expectativa de vida.
- Tipo IV. Compatible con una expectativa de vida normal.

En todos los tipos se pueden presentar también problemas cardiovasculares de diferente pronóstico.

A pesar de la deformación ósea y la frecuencia de fracturas, la longevidad de una persona afectada por Osteogénesis Imperfecta de los grados I, IV es igual a la de cualquier otra. Sus cualidades intelectuales no están mermadas de ninguna forma por la enfermedad y pueden llevar una vida normal, dentro de las limitaciones que imponga el grado de movilidad de cada uno.²²

VII.- DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: descriptivo. Estudio de caso, en el que se pretende diagnosticar osteogénesis imperfecta en la paciente reportada con síndrome de escleras azules.

Área de estudio: comunidad las Javillas del Municipio de San Nicolás, departamento de Estelí, con una población de 215 personas y con un total de 52 casas. Cuenta con un puesto de salud localizado a 3km de dicha comunidad, en dicho puesto se encuentran laborando un médico de servicio social y 2 enfermeras.

Fuente de información: Primaria mediante entrevista y examen físico y de laboratorios, tales como biometría hemática completa, fosfatasa alcalina, calcio sérico, biopsia de piel, examen odontológico, radiografía de columna.

Instrumento de recolección de datos: La información generada por la observación, entrevista y exámenes complementarios será registrada en libreta de anotaciones. No se crea instrumento formal porque no se harán estudios a poblaciones es una investigación abierta a la observación y cualquier información podría ser importante. La entrevista y exámenes físicos se guiarán por los métodos y procedimientos clínicos.

Procedimiento de recolección de datos:

Se visitó a la paciente en su casa realizándose con previo consentimiento de ella examen físico céfalo-caudal, mediciones antropométricas, también se le plantearon los objetivos del estudio y la paciente aceptó la realización de algunos exámenes de laboratorio pertinentes al caso. Además se investigó su historia familiar relacionada con

fracturas óseas y escleras azules y así se pudo realizar genograma luego se determinó el tipo de herencia de la enfermedad en estudio.

Plan de análisis:

Por ser un estudio de casos, lo estadístico no tiene ningún papel determinante, el análisis será de tipo técnico inductivo.

Consideraciones éticas del estudio:

En el estudio investigativo realizado en la paciente se tomaron en cuenta todos los aspectos de ética médica, tales como, proteger la vida, salud, intimidad y la dignidad del ser humano. Además se tienen profundos conocimientos de la bibliografía científica u otras fuentes, así como también se protegen los factores que puedan perjudicar el medio ambiente; las personas involucradas en este estudio están científicamente calificadas para ejecutar examen físico y exámenes de laboratorios pertinentes al caso.

En esta investigación la paciente recibió información adecuada tales como: objetivos, metodología, conflicto de interés, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas.

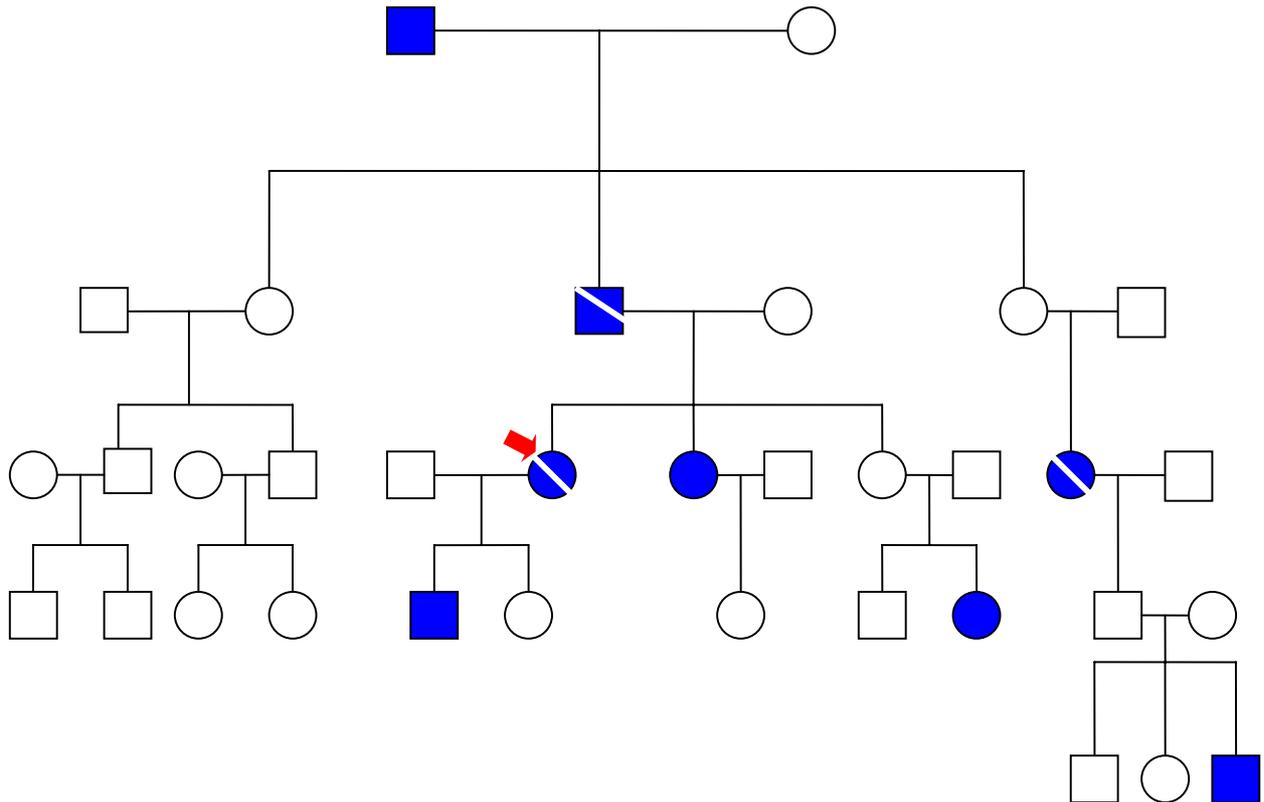
VIII.- RESULTADOS

Presentación de caso clínico

Paciente mujer de 22 años de edad, natural y procedente de la comunidad de “Las Javillas Abajo”, que pasó consulta en el centro de salud de San Nicolás con la queja principal de disminución de la audición del oído izquierdo y dolor en ambos miembros inferiores, al examen físico céfalocaudal fue llamativo el hallazgo del color azul de sus escleras, que junta los datos clínicos que refirió inicialmente en la consulta hicieron pensar en un caso de osteogénesis imperfecta, siendo ésta una enfermedad de etiología genética según la literatura, se hace el estudio correspondiente.

Se realizó genograma por medio de la entrevista y observación a familiares de la paciente en estudio para determinar el patrón genético de la enfermedad y como se puede observar, se estudiaron 4 generaciones que se inicia con los abuelos de la paciente. Es evidente que el abuelo presenta escleras azules, sin embargo la hija mayor de esta unión y su descendencia no expresan el rasgo fenotípico estudiado, mientras que el segundo hijo de este matrimonio hereda el fenotipo paterno y además reporta 2 fracturas de baja energía, este segundo hijo contrae matrimonio y procrean 3 hijas, dos de ellas presentan escleras azules, una es la paciente en cuestión, que refiere antecedentes de fracturas de baja energía, esta misma procrea 2 hijos, de los cuales el varón de 6 años expresa el gen (foto 4). La hermana de la paciente con fenotipo similar no lo hereda a su progenie, sin embargo la hermana sana lo hereda a una hija. En el árbol se aprecia que la paciente tiene una prima que expresa el gen y

además fracturas de baja energía y un nieto de esta última también presenta escleras azules.



Azul indica: escleras azules.

 Indica mujer con fractura ósea de baja energía.

 Indica hombre con fractura ósea de baja energía.

 Paciente del estudio.

Antecedentes personales.

Paciente con antecedentes de disminución de la audición desde los 14 años de edad en su oído izquierdo, además según reporta, ha tenido 3 fracturas en un período de 8 años (2 de ellas en el brazo izquierdo y la otra en antebrazo derecho) todas de las cuales se debieron a traumas de baja energía. Paciente niega otros antecedentes no patológicos.

Examen físico.

Paciente de 1.43 metros de estatura, peso 103 L PA de 100/70 mm/hg, FC: 78, FR: 19 x m.

Al examen céfalo caudal

Columna vertebral: se aprecia xifosis.

Ojos: muestran tinte azulado en ambas escleras (fotos 1 y 2)

Oído: se realizó otoscopia, observándose poco cerumen en ambos oídos, membrana timpánica brillante y translúcida. Para valorar hipoacusia de conducción no se pudo realizar audiometría ya que en el centro de salud no se cuenta con los medios para dicho examen, pero según la paciente tiene dificultad para escuchar con oído izquierdo.

Boca: mucosas húmedas, faltan 2 piezas dentales en hemiarcada superior izquierda, falta 1 pieza dental en ambas hemiarcadas inferiores, presencia de caries visibles en 1er y 2do molar en hemiarcada inferior con notable gingivitis.

Cuello: simétrico móvil, no adenopatías cervicales ni masas palpables en cuello.

Cardiopulmonar: sin datos patológicos que reportar.

Abdomen: evidencia de tinea corporis en flanco abdominal izquierdo, perístalsis audible de 5 x min, no masas palpables

Miembros superiores: móviles, con deformidad en brazo izquierdo, en el mismo con antecedente de fractura.

Genitales: diferido.

Miembros inferiores: a la inspección no hay evidencia de inflamación en las articulaciones, se observa pie plano o pes planus, es evidente braquimetatarsia o metatarso hipoplásico del dedo número 4 del pie izquierdo (Foto 3), dolor a la palpación profunda de la articulación tibio pedal de ambos pies.

Exámenes de laboratorio:

Biometría hemática completa:

Glóbulos rojos: 4, 100,00 x mm³

Hemoglobina: 12.8 grs/dl

Hematocrito: 39 %

Glóbulos blancos: 7,000 x mm³

Diferencial

Eosinófilos: 3% neutrófilos: 67% linfocitos: 30 %

Química sanguínea:

Calcio sérico: 9.3 mg/dl normal: 8- 10.4

Fósforo sérico: 2.9 mg/ dl normal: 2.5 – 4.8

Fosfatasa alcalina: 86.2 U/L normal: hasta 270

Paciente no aceptó la realización de biopsia de piel y su esposo no permitió que ella saliera de la comarca, no se pudieron realizar exámenes complementarios como radiografía de columna ni desintometría ósea.

IX.- DISCUSIÓN

Se han reportado alrededor de nueve enfermedades genéticas que comparten características fenotípicas similares a las encontradas en la paciente del presente estudio²³ siendo necesario discutir de forma explícita la presentación clínica de cada una de ellas, para descartar los diagnósticos diferenciales de osteogénesis imperfecta. En esta discusión es importante iniciar analizando el genograma puesto que por él se deducirá el patrón genético de la enfermedad en cuestión.

En numerosos estudios realizados a nivel mundial han logrado describir que la forma de herencia de la osteogénesis imperfecta puede deberse a tres formas distintas, una de ellas de carácter autosómico dominante que según las Leyes de Mendel, puede entenderse que de un padre afectado que porta un gen único para este trastorno tendría un 50 % de posibilidades de tener hijos que lo padezcan y cualquier niño que lo heredara resultaría afectado.²³

El patrón de herencia que se muestra en el genograma no parece cumplir con esta Ley, dado que aparecen hijos de padres sanos, expresando el gen lo que pareciera que son portadores sanos y, en otros casos, padres con el fenotipo estudiado cuyos hijos no tenían el rasgo genético.

Otra forma de heredar esta enfermedad es por una mutación espontánea que se presenta en el óvulo o en el espermatozoide que formó al niño y en este caso ninguno de los padres porta el gen de la enfermedad o está afectado por el mismo, según esta definición, este concepto no se podría aplicar en el presente caso, puesto que es obvia la expresión del gen en las diferentes generaciones.²⁴

Por otra parte se ha señalado que la osteogénesis imperfecta se puede heredar por un fenómeno llamado mosaicismo.^{24, 7} El mosaicismo ha sido reconocido recientemente entre las causas más frecuentes de enfermedades genéticas. Hay dos posibilidades para la existencia de los mosaicismos. Una, en la cual la mutación ocurre en una célula germinal que está en división. La otra, cuando la mutación ocurre muy temprano en una

célula somática, antes de la separación de ésta en la célula germinal y por ende puede presentarse en cualquiera de los tipos celulares. En dependencia del gen involucrado y el grado de mosaicismo, el individuo portador de una mutación somática y germinal podría ser asintomático o presentar signos y síntomas de la enfermedad, vinculándose el tipo de herencia con la gravedad de esta afectación que crea un defecto en el desarrollo del tejido conectivo.²⁴

El fenotipo de los individuos mosaicos puede variar desde características no identificables, como se pudo observar en el genograma en el que existen progenitores sin signos clínicos de la enfermedad que procrearon hijos con la enfermedad, hasta formas ligeras de la enfermedad. Los individuos mosaicos con mutaciones que resultan en formas no letales de Osteogénesis imperfecta generalmente no tienen hallazgos fenotípicos de esta enfermedad, incluso cuando la mutación esté presente en la mayoría de las células del organismo. En este estudio puede observarse en la tercera hija del abuelo de la paciente, en quien se expresó el gen, y ella procrea un hijo sano y éste a su vez tiene un hijo con la enfermedad.

Todo lo anterior reafirma que en los casos de mosaicismo, el número de sujetos con Osteogénesis de un mismo árbol genealógico es extremadamente variable, ya que estará en relación con la proporción de células afectadas y esto depende del momento de la división de las células sexuales en que ocurre la mutación²⁵. Esta variabilidad en la expresión genética de la enfermedad es evidente en el genograma de nuestro estudio.

Los hallazgos clínicos reportados por la paciente y encontrados por la observación y examen físico indican que inicialmente la paciente presenta pérdida de la audición en el oído izquierdo desde los 14 años de edad, coincidiendo dicho hallazgo con lo que refiere la bibliografía, que un 40 % de los casos de Osteogénesis tipo I presentan este síntoma. Esto puede deberse a otopresión causada por presión en el nervio auditivo al emerger del cráneo, la que resulta por proliferación del cartílago y de su calcificación, produciendo esclerosis de la porción petrosa del temporal, o también la pérdida de la audición puede deberse a problemas de conducción de los huesecillos del oído medio

debido a la fragilidad de los mismos.^{24.25} Raramente la disminución auditiva se detecta antes de los 20 años, con mayor progreso entre la tercera y quinta década de la vida, conduciendo hacia la pérdida de audición del oído afectado.²⁶

Un dato clínico importante encontrado en la paciente son las escleras azules, que según la bibliografía internacional se encuentra en un 70 % de los casos y su presencia revela una reducción de un 50 a 75 % del espesor de las escleras junto a la presencia de fibras de colágeno inmaduras, con reducción de las estriaciones cruzadas. La úvea subyacente se hace visible a través de la esclerótica adelgazada originando dicha coloración. Los tonos pueden variar de azul oscuro a azul claro.²⁶

El antecedente de la paciente de fracturas de baja energía según los casos reportados en otros estudios, los pacientes que han sido diagnosticados con Osteogénesis tipo I tienen alrededor de 10 a 20 fracturas antes de la segunda década, dato que no se correlaciona con los hallazgos encontrados en el presente estudio, en la que la paciente sólo ha tenido 3 fracturas, sin embargo llama la atención el hecho de que dichas fracturas se debieron a traumas de baja energía que según estudios realizados en España es debido a problemas del colágeno y reportes de otros estudios refieren además que algunas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta pueden ser leves o no presentarse.²⁷

En el examen físico que se le realizó a la paciente no se encontraron datos clínicos de dentinogénesis imperfecta, según la literatura revisada se podría sub-clasificar en osteogénesis imperfecta tipo I A, ya que según esta sub-clasificación la tipo I A no presenta dentinogénesis imperfecta, contrario de la tipo B, sin embargo existe una gran cantidad de caries dentales que se pueden deber al mal aseo y que además los pacientes con osteogénesis tienen mayor propensión a las caries.

Con respecto a la estatura de la paciente, está bien descrito que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad son de estatura baja, oscilando entre 1 y 1.60 m, dependiendo de la severidad de la afectación genética.²⁸

El hallazgo de la deformidad de la columna se puede deber a osteoporosis o por la compresión del cuerpo vertebral, este dato clínico no se pudo comprobar por medios radiológicos ni exámenes de laboratorios, debido a que la paciente rehusó desplazarse a la ciudad donde habían estas posibilidades diagnósticas.

En el examen físico de miembros inferiores los hallazgos de pes planus y braquimetatarsia del 4to dedo del pie no tienen relación directa con osteogénesis imperfecta por lo que no serán discutidos en el presente estudio.

A la paciente se le realizaron exámenes de laboratorio con el fin de descartar otros tipos de osteogénesis, en las que la fosfatasa alcalina se encuentra aumentada como es el caso de la tipo VI, y que además en algunos casos de osteogénesis como en la tipo II, IV los niveles de calcio y fósforo sérico pueden estar aumentados. Sin embargo todos los exámenes de laboratorio que se pudieron realizar a la paciente están normales.

Es importante señalar que el diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta es por examen físico y anamnesis; los exámenes de laboratorio tales como: marcadores óseos, biopsia de piel, ADN, etc. se usan para clasificar la enfermedad.²⁹

Una vez analizado el genograma y datos clínicos de la paciente, se puede comparar con los diagnósticos diferenciales de osteogénesis para inferir en el posible diagnóstico.

La enfermedad de Ehler Danlos es un grupo heterogéneo de desórdenes del tejido conectivo que se presenta por una afectación en el colágeno y aunque en este síndrome el paciente puede presentar escleras de color azul, la presentación clínica de esta enfermedad está mayormente relacionada con las articulaciones en la que es evidente la hiperlaxitud de las mismas, frecuentes dislocaciones, subluxaciones,

desarrollo temprano de osteoartritis, en la piel uno de los hallazgos evidentes es la hiper-extensibilidad y cicatrización lenta con desarrollo de pseudo-tumores en la piel.³⁰

El síndrome de Marfan es igualmente una enfermedad del tejido conectivo, que también puede ocasionar fracturas óseas frecuentes y además escleras azules, sin embargo quienes padecen este síndrome son de estatura alta, delgados y en su mayoría tienen afectaciones cardiovasculares como dilatación aórtica, formación de aneurismas aórticos, disección aórtica y prolapso de la válvula mitral.³¹

En la enfermedad de Crouzon, el hallazgo de escleras azules es poco frecuente, aunque la baja estatura y la sordera es una característica frecuente de esta enfermedad, los principales datos clínicos son debidos a la fusión temprana de los huesos del cráneo y rostro, produciendo una apariencia de un rostro aplastado, mandíbula inferior sobresaliente y dientes desalineados.³²

De igual modo los pacientes que presentan fenilcetonuria clásica, presentan con frecuencia escleras azules siendo éste el único dato relacionado con afectación del tejido conectivo, ya que su afectación está relacionada con daño neurológico progresivo y retardo psicomotor que puede ser moderado o severo.³³

Con respecto a la enfermedad de Paget, la mayoría de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico es casual por un hallazgo radiológico, las características clínicas más relevantes de esta enfermedad son la sordera, debido al daño de los huesos del oído medio, fracturas especialmente en las vértebras, dolor mecánico en la articulación de la cadera.³⁴

Otra patología que comparte ciertas características con la osteogénesis imperfecta, es el síndrome de Edwards o también conocido como trisomía 18, sin embargo es importante señalar que estos pacientes presentan microcefalia con occipucio prominente, dificultad para abrir los puños y es notable que el quinto dedo de las manos está montado sobre el cuarto, testículos no descendidos y en un 90% de los casos presenta cardiopatía congénita (CIV, tetralogía de Fallot). Los pacientes con este

síndrome tienen una tasa de mortalidad del 95%, el 5% restante suele sobrevivir más tiempo, considerándose que la tasa de mortalidad de los sobrevivientes es del 2% a los 5 años.³⁵

Por otra parte, la Homocisteinuria se caracteriza por la acumulación de la homocisteína y metionina debido a un déficit de la enzima cistationina Beta sintetasa, y tiene como manifestación clínica fundamental la luxación del cristalino, retraso mental y trombosis vasculares.³⁶

Dentro del diagnóstico diferencial se considera también el síndrome de Turner que tiene como característica principal la estatura baja pero, por otro lado, estos pacientes presentan falla prematura de los ovarios (95% de los casos) llevándolas a tener “menopausia antes de la menarca “. Además presentan cardiopatías tales como; coartación de la aorta y válvula aórtica bicúspide.³⁷

Así mismo, el síndrome de Robert se presenta con un peso muy bajo al nacimiento, que oscila en el recién nacido entre 1.5 kg – 2 kg, con hemangiomas capilares faciales, fisura palatina y labio hendido, testículo no descendido, con deficiencia mental severa y tendencia a las fracturas.³⁸

Según lo antes descrito, podemos inferir que aunque las enfermedades descritas comparten algunas características clínicas presentadas por la paciente con síndrome de escleras azules, todo parece indicar que este caso puede tratarse de Osteogénesis imperfecta, y según la clasificación de la misma se puede decir que es la del tipo I A ya que la paciente no presenta dentinogénesis imperfecta. Dado que es la patología que más se relaciona clínicamente con los hallazgos descritos y que coinciden con estudios previos a nivel internacional, como la triada clásica de osteogénesis: sordera, fracturas óseas y escleras azules, cuya condición afecta un estimado de 7 por cada 100,000 personas a nivel mundial.⁷

X.- CONCLUSIONES

1. Se elaboró genograma familiar y con su ayuda se pudo inferir el patrón genético de la enfermedad, el que aparentemente cumple con el patrón de herencia de mosaico.
2. En base a los datos clínicos de la paciente en cuestión y de sus antecedentes familiares se deduce el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I A.
3. Los datos de laboratorio que se obtuvieron de la paciente estuvieron dentro de los parámetros normales, lo que permitió establecer alguna relación con la clasificación de la enfermedad.

XI.- RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio a los demás miembros de la familia y además realizar otros análisis más específicos que puedan soportar el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad.
2. Promover el estudio de los síndromes genéticos ya que muchas veces en la práctica clínica no se le da la importancia adecuada.
3. Sensibilizar a los miembros de la familia sobre los riesgos que implica esta enfermedad y así prevenir complicaciones futuras.

XII.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el levantamiento del estudio se encontraron ciertas limitaciones tales como:

1. Una de las limitaciones que se tuvo en el estudio fue la lejanía de la comunidad en la que la paciente vive, esto no le facilitaba a ella viajar con más frecuencia al centro de salud.
2. Falta de colaboración de parte de los familiares de la paciente que no le permitieron viajar a la ciudad de Estelí para realizarse otros exámenes.
3. En el centro de salud de San Nicolás no se cuenta con todos los instrumentos para realizar examen físico completo (audiometría).
4. No hay antecedentes de otros estudios de osteogénesis imperfecta en nuestro país.

XIII.- Bibliografía

1. R. García Bouthelier, e I .Gonzáles Casado, avances y controversias en endocrinología pediátrica, servicio de endocrinología pediátrica, hospital universitario, La Paz. Madrid. Anales españoles de pediatría. Vol. 56, supl 4, 2002, pag 72-75.
2. Behrman; Kliegman; Jenson: Osteogénesis Imperfecta, Nelson Tratado de Pediatría. 17ª edición, Harcourt 2004, págs. 2314-2316.
3. Anales de la facultad de medicina, universidad Mayor de San Marcos, Lima Perú síndrome de escleras azules, ISSN 1025 - 5583Vol. 63, Nº 3 - 2002Págs. 233 - 240
4. Fundación norteamericana de osteogenesis imperfecta, Osteogenesis foundation, OI foundation. Disponible en www.oif.org. >Fecha de consulta 10 de junio del 2009.
5. Dr. Osvaldo Lázala, terapia con bifosfonatos en osteogenesis imperfecta, universidad nacional de Colombia, Bogotá Colombia. Revista de ortopedia y traumatología, Bogotá Colombia Volumen 23- No.2 junio del 2009
6. Cheung MS, genetic unit Shriners Hospital for Children and McGill University, Montréal, QC, Canada. review endocrine and metabolic disorder, October 2008,pag 26.
7. Benjamin David Roye, M.D., Assistant Professor, Department of Orthopaedics, Division Chief Pediatric Orthopaedics, Mount Sinai School of Medicine. Osteogenesis imperfecta review .Nov 2007.pag 89.
8. Glorieux F.osteogenesis imperfecta, Journal of Bone and Mineral Research: a form of brittle bone disease with mineralization defect.J Bone Miner Res 2002,vol 2, pag 7.

9. Castano G, Ferreira M. Esclerótica azul. Asociaciones sistémicas de un signo oftalmológico. Medicina interna, 2 ed. 2001, pag 89-132.
10. Ibid.P.91-92.
11. Universidad mayor de San Marcos, Op.cit,p 234.
12. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979;16(2):101-116.
13. OI foundation. Op.cit.
14. Sillence.Op.cit.p 110
15. Goldman; Bennett: Cecil. Tratado De Medicina Interna. 21ª edición, McGraw- Hill 2001, pág. 1309.
16. Srivastava, A. (2005 July 22). Clinical Use of Serum and Urine Bone Markers Medscape from Curr Med Res Opin 2005;21(7): 1015-1026 [On-line journal]. Disponible en http://www.medscape.com/viewarticle/508542_print. Fecha de consulta junio del 2009
17. Goldman.Op.cit.
18. Harrison et al: principles of internal medicine, 16 ed 2000, pag 1123.
19. R. Gracia Bouthelier e I. González Casado, Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Tratamiento de la osteogénesis imperfect. Anales españoles de pediatría.Vol.56,suplemento 4.2002
- 20.Lourwood DL. The pharmacology and therapeutic utility of bisphosphonates. Pharmacotherapy 1998 Jul-Aug 18:4 779-89.

21. Francis H. Glorieux, Experience With Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta Genetics Unit, Shriners Hospital for Children and McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Pediatric Volume 119, Supplement 2, March 2007.
22. Anales de la facultad de medicina.Op.cit
23. Leyes de Mendel. Enciclopedia libre, disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Leyes_de_Mendel. Fecha de consulta diciembre del 2009.
24. Benjamin David Roye. Op.Cit.
25. Dr. Iván Hernández García, Dra. Mirely Fernández Martín, Dra. Silvia León Pérez, Dra. Alina García García y Jorge Riaño chenique. Osteogénesis imperfecta: mosaicismo germinal o evidencia de heterogeneidad genética. Presentación de una familia y revisión bibliográfica. Rev Cubana Pediatr v.79 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2007.
26. Cheung, MS. Op Cit.
27. Anales de la facultad de medicina. Op Cit.
28. Benjamin David Roye. Op Cit.
29. Anales de la facultad de medicina. Op.Cit.
30. fundacion Norteamericana de Ehler Danlo, National foundation,disponible en www.ednf.org. Fecha de consulta 20 de octubre del 2009.
31. Fundación Norteamericana de síndrome de Marfan. National Marfan foundation, disponible en www.marfan.org. Fecha de consulta 20 de octubre del 2009.
32. Craniosynostosis syndromes. *GeneReviews* at GeneTests, GeneClinics: Medical Genetics Information Resource (database online). University of Washington, Seattle,

1997-2002 (updated weekly). Disponible en: <http://www.genetests.org>. Fecha de consulta 20 de octubre del 2009.

33. García E; Encefalopatía metabólica. Errores innatos del metabolismo, neuropediatría, Santa Fe Bogotá, 1999 pág. 111-123.

34. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007 pag. 1456- 1457.

35. Jones kL. Trisomy 18 syndrome recognizable patterns of human malformation. Saunders Co, Philadelphia, 1997 pag.16-17.

36. Isserbacher, Braundwalp, Wilson, Martín, Fauci, Kasper Principios de Medicina Interna. Vol.2 Harrison 13ª edición Interamericana Mc Graw Hill, 2003 pag 1867.

37. Turner syndrome, the basis turner syndrome society of the United States. Disponible en www.turnersyndrome.org. Fecha de consulta 20 de octubre del 2009.

38. Isserbacher, Braundwalp. OpCit

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____

Con previo conocimiento de los objetivos y la metodología del estudio a realizarse autorizo al autor de este a que se me realicen examen físico y exámenes de laboratorio complementario; se me han explicado los beneficios y riesgos de los exámenes a realizarse sin embargo también es de mi conocimiento que dichos estudios servirán para profundizar y conocer acerca de mi enfermedad. Por todo lo anterior libero de toda responsabilidad al autor de este estudio de cualquier reacción que pudiera tener a la toma de los exámenes de laboratorio además autorizo la publicación de fotos de mi persona en este trabajo monográfico.

Firma

Ced.167-221286-0034R

Figura 1. Herencia autosómica dominante



Figura 2. Ejemplo de mosaicismos

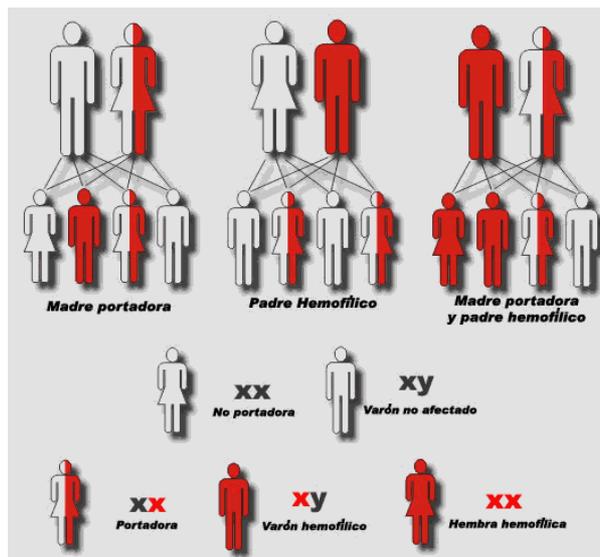


FOTO 1.



Paciente del estudio

FOTO 2.



Paciente del estudio, nótese el color azul en el borde inferior del ojo.

FOTO 3.



Pedis planus y braquimetatarsia del pie izquierdo.

FOTO 4.



Hijo de la paciente del estudio. Nótese la coloración azul claro en las escleras